



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2010

---

## **Die somatische Behandlung der unipolaren depressiven Störungen. Teil 1**

Holsboer-Trachsler, E ; Hättenschwiler, J ; Beck, J ; Brand, S ; Hemmeter, U ; Ekkehard Keck, M ;  
Rennhard, S ; Hatzinger, M ; Merlo, M ; Bondolfi, G ; Preisig, M ; Attinger Andreoli, Y ; Gehret, A ;  
Bielinski, D ; Seifritz, E

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich  
ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-45221>  
Journal Article

Originally published at:



Holsboer-Trachsler, E; Hättenschwiler, J; Beck, J; Brand, S; Hemmeter, U; Ekkehard Keck, M; Rennhard, S; Hatzinger, M; Merlo, M; Bondolfi, G; Preisig, M; Attinger Andreoli, Y; Gehret, A; Bielinski, D; Seifritz, E (2010). Die somatische Behandlung der unipolaren depressiven Störungen. Teil 1. Swiss Medical Forum, 10(46):802-809.

# Die somatische Behandlung der unipolaren depressiven Störungen

## 1. Teil

Edith Holsboer-Trachsler<sup>a</sup>, Josef Hättenschwiler<sup>a</sup>, Johannes Beck<sup>b</sup>, Serge Brand<sup>b</sup>, Ulrich Michael Hemmeter<sup>a</sup>, Martin Ekkehard Keck<sup>a</sup>, Stefan Rennhard<sup>a</sup>, Martin Hatzinger<sup>b</sup>, Marco Merlo<sup>c</sup>, Guido Bondolfi<sup>a</sup>, Martin Preisig<sup>a</sup>, Yvette Attinger Andreoli<sup>c</sup>, Anouk Gehret<sup>c</sup>, Daniel Bielinski<sup>c</sup>, Erich Seifritz<sup>a</sup>

### Die Akutbehandlung der depressiven Episoden

Diese Behandlungsempfehlung orientiert sich an der internationalen Leitlinie der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) [1] und der S3-Leitlinie / Nationalen Versorgungsleitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) [2] und fasst die evidenzbasierten Therapiestrategien (neuester Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin) zur akuten Behandlung der depressiven Episoden nach den Kriterien der «International Classification of Diseases» (ICD-10, WHO 1992) sowie des «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders» (DSM-IV) zusammen. Die Behandlungsempfehlung setzt eine gründliche diagnostische Abklärung durch eine ärztliche Fachperson voraus, wobei andere psychische sowie somatische Erkrankungen ausgeschlossen und depressionsauslösende Faktoren (z.B. Medikamente, psychosoziale Stressfaktoren usw.) berücksichtigt werden müssen. Die vier Grundelemente der psychiatrischen Behandlung (aktiv abwartende Begleitung, medikamentöse und psychotherapeutische Behandlungen sowie Kombinations-therapie) sollten während der gesamten Behandlung angemessen unter Berücksichtigung von klinischen Faktoren wie Symptomschwere, Erkrankungsverlauf und Patientenpräferenz eingesetzt werden. Der Behandlungsplan richtet sich in erster Linie nach dem Schweregrad der Depression (Abb. 1 ). Eine aktiv abwartende Begleitung (watchful waiting) kann bei Patienten mit leichter depressiver Episode genügen. Jedoch sollte die Besserung der Symptomatik innerhalb der ersten beiden Wochen überprüft werden. Antidepressiva sollten nicht generell zur Erstbehandlung von leichten depressiven Episoden eingesetzt werden, sondern nur nach kritischer Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses. Das berücksichtigt u.a. den Wunsch des Patienten, positives Ansprechen in der Vergangenheit, Fortbestehen von Symptomen nach anderen Interventionen sowie mittelgradige oder schwere Depressionen in der Vorgeschichte. Zur Behandlung von leichten bis mittelschweren Depressionen soll eine angemessene Psychotherapie angeboten werden. Der Einsatz von Antidepressiva ist insbesondere bei mittelgradigen und schweren depressiven Episoden indiziert. Ein wesentliches Behandlungsmoment ist die vertrauensvolle Beziehung zwischen Patient und Behandler, weshalb jede Pharmakotherapie in ein entsprechendes Gesprächsangebot eingebettet gehört. Der Evidenzgrad der einzelnen Therapien wird in Stufen (Level A bis D) angegeben (Tab. 1 ). Methodische Kriterien bestimmen die Evidenz, d.h. die Bewer-

tung der Wirksamkeit einer Intervention basiert in der Regel auf randomisierten klinischen Studien (RCT). Aus dem Fehlen von RCT für einzelne Behandlungen kann aber nicht der Rückschluss gezogen werden, dass diese Verfahren nicht wirksam sind.

Die psychiatrische Theorie und Praxis beruht in der Schweiz auf einem biopsychosozialen Ansatz in der Diagnostik und Behandlung psychischer Störungen (vgl. Weiterbildungsprogramm und Leitbild der SGPP). Entsprechend werden ergänzend zu den vorliegenden evidenzbasierten somatischen Behandlungsempfehlungen auch Empfehlungen für die Psychotherapie der Depression inklusive dem sozialen Blickwinkel (soziales Netz, Arbeitsfähigkeit usw.) mit der SGPP als Herausgeberin erarbeitet und veröffentlicht.

<sup>a</sup> Schweizerische Gesellschaft für Angst und Depression (SGAD)

<sup>b</sup> Schweizerische Gesellschaft für Biologische Psychiatrie (SGBP)

<sup>c</sup> Schweizerische Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (SGPP)

1 Behandlungsempfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Angst und Depression (SGAD), der Schweizerischen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie (SGBP), in Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (SGPP) und auf der Grundlage der Leitlinien der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP 2008) [1] sowie der S3-Leitlinie / Nationalen Versorgungsleitlinie «Unipolare Depression» der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) 2009 [2].

Disclaimer: Die SGPP entwickelt zur Hilfestellung für ihre Mitglieder und im Rahmen ihrer Bemühungen um Qualitätssicherung in der psychiatrisch-psychotherapeutischen Behandlung

Behandlungs- und andere Empfehlungen zu praktisch wichtigen Fragestellungen. Diese beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren. Im Einzelfall können auch andere Behandlungsarten und -vorgehen zum Ziel führen. Die Empfehlungen der SGPP werden regelmässig auf ihre Gültigkeit überprüft. Die

SGPP publiziert die Empfehlungen mit grösster Sorgfalt in der für die Mitglieder und allenfalls andere Interessierte geeigneter Form. Die Befolgung oder Nichtbefolgung dieser Empfehlungen hat für den Arzt oder die Ärztin weder haftungsbefreiende noch haftungsbegründende Wirkung.

2 Der 2. Teil «Die somatische Behandlung der unipolaren depressiven Störungen» erscheint in Heft 47 am 24.11.2010. Schauen Sie auch unter [www.medicalforum.ch/d/set\\_archiv.html](http://www.medicalforum.ch/d/set_archiv.html).

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.



# Übersicht der Antidepressiva

Zur Pharmakotherapie der Depression steht eine Vielzahl von Substanzen zur Verfügung, die sich im Hinblick auf ihre depressionslösende Wirkung nicht wesentlich unterscheiden (Tab. 2 [↔](#)). Unterschiede bestehen jedoch im neurochemischen Wirk- und Nebenwirkungsprofil [3]. Behandlungsziel jeder akuten depressiven Episode ist die vollständige Remission (Abb. 2 [📺](#)). Die Aufklärung des Patienten und seiner Angehörigen über die zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen, Wirklatenz, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und deren Linderung ist unverzichtbar.

Für die Akutbehandlung schwerer depressiver Störungen (Abb. 1) sind Antidepressiva neben der Elektrokrampftherapie die wirksamsten und am besten belegten Therapieverfahren. So zeigen Metaanalysen, dass die depressive Symptomatik durch eine antidepressive Behandlung innerhalb von 4–8 Wochen wirksamer re-

duziert wird als durch die Gabe von Placebo (Level A). Neben den klassischen trizyklischen Antidepressiva (TZA) stehen heute Antidepressiva der 2. Generation (Mianserin, Maprotilin, Trazodon) und der 3. Generation zur Verfügung. Zur letzteren gehören die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wie Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin sowie andere neuere Substanzen mit unterschiedlichen Wirkprinzipien: Mirtazapin als noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum (NaSSA), Duloxetin und Venlafaxin als selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI), Reboxetin als selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), Moclobemid als reversibler Inhibitor der MAO-A (RIMA), Bupropion als selektiver Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (SNDR) sowie Agomelatin, ein Melatonin-1- und Melatonin-2-Rezeptor-Agonist und 5-HT-2C-Antagonist (Tab. 2). Für die Behandlung von leichten bis mittelschweren, nicht aber schweren Depressionen steht in der Schweiz zudem Hypericum zur Verfügung.

## Verträglichkeit und Wirksamkeit

Die Verträglichkeit der SSRI ist meist besser als die der TZA, so dass die Behandlungsabbruchraten unter SSRI-Therapie deutlich geringer sind (Level A) [4]. SSRI haben auch gegenüber tri- und tetrazyklischen Substanzen ein günstigeres Sicherheitsprofil, indem sie weniger anticholinerge Nebenwirkungen und kaum kardiovaskuläre Toxizität aufweisen (Level A) [5]. Daher sind SSRI und andere «neuere» Antidepressiva bei leichten bis mittelschweren Depressionen erste Wahl, besonders bei Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen. Zur Behandlung einer schweren Depression können alle in Tabelle 2 gelisteten AD sowie – falls geeignet – eine Elektrokrampftherapie (EKT) empfohlen werden (Level B). Die Nebenwirkungsrate variiert zwischen den Antidepressivaklassen und auch zwischen einzelnen Wirkstoffen (Tab. 3 [↔](#)). Liegen somatische Begleiterkrankungen vor, werden einige Wirkstoffe aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils bevorzugt. Die häufigsten Nebenwirkungen von TZA und tetrazyklischen Antidepressiva sind: anticholinerge/antimuskarinerge, kardiovaskuläre, antihistaminerge und neurologische (Tab. 3). Deshalb sollten

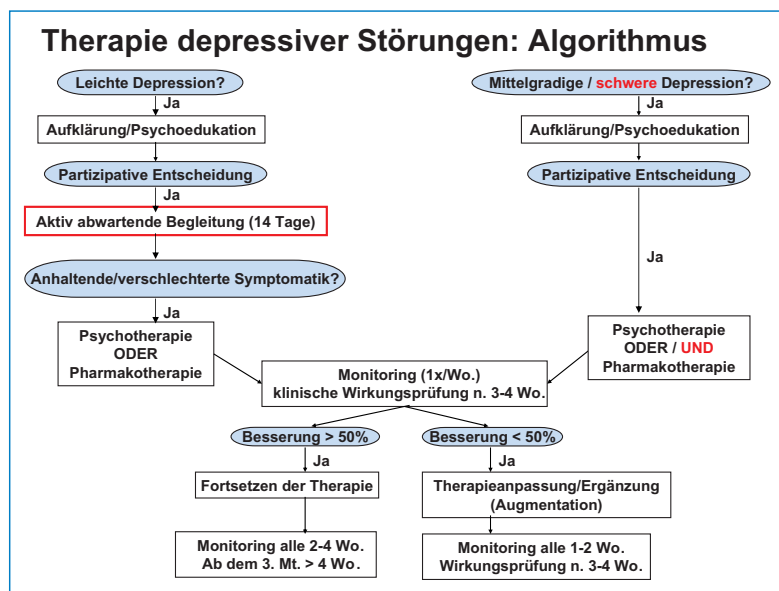


Abbildung 1

Diese Therapieplanempfehlung basiert auf folgenden Kriterien: Evidenz und Konsens; ethische Verpflichtung, klinische Relevanz; Anwendbarkeit; Patientenpräferenz und Umsetzbarkeit (nach [2]).

**Tabelle 1. Evidenzbasierte Klassifikation der Empfehlungen. Jede Behandlungsempfehlung wurde im Hinblick auf ihre Evidenzstärke für ihre Wirksamkeit, Sicherheit und Durchführbarkeit bewertet und in vier Evidenz-Level eingeteilt.**

Level A	Gute studienbasierte Evidenz, um die Empfehlung zu belegen. Mindestens drei mittelgrosse randomisierte, kontrollierte (doppelblinde) Studien (randomised controlled trials RCT), die einen Vorteil der Intervention zeigten. Mindestens eine dieser drei Studien musste eine gut durchgeführte, placebokontrollierte Studie sein.
Level B	Mittelmässige studienbasierte Evidenz. Wirksamkeit in mindestens zwei mittelgrossen randomisierten, doppelblinden Studien (zwei oder mehr Vergleichsstudien gegen andere Substanzen oder eine Vergleichsstudie gegen eine andere Substanz und eine placebokontrollierte Studie) oder in einer mittelgrossen randomisierten, doppelblinden Studie (placebokontrolliert oder gegen eine andere Substanz) und in einer oder mehreren prospektiven, mittelgrossen (mit mindestens 50 Studienteilnehmern), offenen, naturalistischen Studien.
Level C	Geringe studienbasierte Evidenz. Dieser Level wird erreicht, wenn eine randomisierte, doppelblinde Studie gegen eine andere Substanz und eine prospektive, offene Studie/Fallserie (mit mindestens 10 Studienteilnehmern) oder mindestens zwei prospektive, offene Studien/Fallserien (mit mindestens 10 Studienteilnehmern) eine Wirksamkeit zeigen.
Level D	Auf Expertenmeinung basierend (Autoren und Mitglieder der WFSBP-Task Force für unipolare depressive Störungen), unterstützt von Evidenz aus mindestens einer prospektiven Studie/Fallserie (mit mindestens 10 Studienteilnehmern).
Kein Evidenz-Level	Expertenmeinung zu allgemeinen Behandlungsverfahren und -prinzipien.

TZA und tetrazyklische Antidepressiva nicht bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, kognitiven Einschränkungen, Epilepsie und im Delirium angewendet werden. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von SSRI sind: Ruhelosigkeit, sexuelle Dysfunktion, gastrointestinale und neurologische Nebenwirkungen (Tab. 3).

Kontraindiziert ist die Anwendung von SSRI in Kombination mit irreversiblen MAO-Hemmern aufgrund des Risikos eines Serotonin-Syndroms. Dies kann auch bei der gleichzeitigen Einnahme mehrerer serotonerg wirksamer Substanzen auftreten.

**Tabelle 2. Antidepressiva – Wirkmechanismus und Standarddosierungen.**

Generischer Name (alphabetisch)	Handelsname CH	Traditionelle strukturelle Klassifikation	Klassifikation gemäss neuro- chemischem Wirkungsmechanismus	Anfangsdosis <sup>b</sup> (mg/d)	Standarddosis <sup>c</sup> (mg/d)	Plasmaspiegel <sup>d</sup> (therapeutischer Bereich) [ng/ml]
Agomelatin	Valdoxan®		MT-Agonist	25	25–50	
Amineptin	n.z.			100	200–300	
Amitriptylin <sup>h</sup>	Saroten® Ret.	TZA		25–50	100–300	80–200 <sup>f</sup>
Amoxapin	n.z.	TetraZA		50	100–400	
Bupropion <sup>i</sup>	Wellbutrin XR®		NDRI	150	150–450 <sup>g</sup>	
Citalopram <sup>h</sup>	Seropram®		SSRI	20	20–40 (60)	
Clomipramin <sup>g, k</sup>	Anafranil®	TZA		25–50	100–250	175–450 <sup>f</sup>
Desipramin	n.z.	TZA		25–50	100–300	100–300
Dibenzepin	Noveril TR®	TZA		120–180	240–720	
Doslepin	n.z.	TZA		75	75–150	
Dothiepin	n.z.	TZA		25–50	100–300	
Doxepin <sup>k</sup>	Sinquan®	TZA		25–50	100–300	
Duloxetine <sup>l, m</sup>	Cymbalta®		SNRI	30–60	60–120	
Escitalopram <sup>k</sup>	Cipralex®		SSRI	10	10–20	
Fluoxetin	Fluctine®		SSRI	20	20–60	
Fluvoxamin	Floxyfral®		SSRI	50	100–300	
Imipramin	Tofranil®	TZA		25–50	100–300	175–300 <sup>f</sup>
Isocarboxazid	n.z.			20	20–60	
Lofepramin	n.z.	TZA		70	140–210	
Maprotilin	Ludiomil®	TetraZA		25–50	150–225	
Mianserin	Tolvon®	TetraZA	§	30	60–120	
Milnacipran	n.z.		SNRI	50–100	100–200	
Mirtazapin	Remeron®		NASSA <sup>e</sup>	15	15–45	
Moclobemid	Aurorix®		RIMA	150	300–600	
Nortriptylin	Nortrilen®	TZA		25–50	75–200	70–170
Paroxetin <sup>j, k, l</sup>	Deroxat®		SSRI	20	20–40 (60)	
Phenelzin <sup>k</sup>	n.z.		MAOI	15	30–90	
Protriptylin	n.z.	TZA		10	20–60	
Reboxetin	Edronax®		NARI	4–8	8–12	
Sertralini <sup>j, k, l</sup>	Zoloft®		SSRI	50	50–150	
Setiptilin	n.z.	TetraZA		3	3–6	
Tianeptin	n.z.		#	12,5	25–37,5	
Tranlycypromin <sup>k</sup>	n.z.		MAOI	10	20–60	
Trazodon	Trittico®			50–100	200–600	
Trimipramin <sup>h, k</sup>	Surmontil®	TZA		25–50	100–300	
Venlafaxin <sup>l</sup>	Efexor®		SNRI	37,5–75	75–375	195–400 <sup>f</sup>
Viloxazin	n.z.			100	200–500	

§ = Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung plus präsynaptische Alpha-2- Blockade; # = Serotonin- (5-HT) Wiederaufnahmeverstärker.

<sup>a</sup> Erhältlichkeit auf dem Markt divergiert beträchtlich von Land zu Land.

<sup>b</sup> Bei älteren Menschen (>60 Jahren) oder mit Patienten mit komorbiden körperlichen Erkrankungen (besonders kardiovaskuläre Erkrankungen) können niedrigere Anfangsdosen nötig sein.

<sup>c</sup> Standarddosierungen sind in Japan im Allgemeinen niedriger.

<sup>d</sup> Nur für Antidepressiva mit gut etabliertem, therapeutischem Bereich angegeben.

<sup>e</sup> Ist ein Alpha-2-Antagonist.

<sup>f</sup> Der empfohlene therapeutische Bereich ist die Summe aus Arzneistoff und aktivem Metabolit.

<sup>g</sup> Nach europäischer Zulassung Tageshöchstdosis 300 mg.

Andere Indikation als Depression (bewährt in einigen Ländern) oder häufige Anwendungsgebiete:

<sup>h</sup> Chronischer Schmerz

<sup>i</sup> Nikotinentwöhnung

<sup>j</sup> Zwangsstörungen (obsessive-compulsive disorder, OCD)

<sup>k</sup> Angststörungen (Panikstörungen, PTSD [post-traumatic stress disorder], soziale Phobie)

<sup>l</sup> Generalisierte Angststörung

<sup>m</sup> Diabetischer und peripherer neuropathischer Schmerz, Stressinkontinenz

n.z. = in der Schweiz nicht zugelassen; MAOI = irreversible Hemmer der Monoaminoxidase; MT-Agonist = Agonist der Melatonin-Rezeptoren (MT1 und MT2); NARI = Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmer; NaSSA = noradrenerg und spezifisch serotonerges Antidepressivum; NDRI = Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer; RIMA = reversible Hemmer der Monoaminoxidase A; SNRI = selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI = selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TZA = trizyklische Antidepressiva; TetraZA = tetrazyklische Antidepressiva.



## Suizidalität

Das Suizidrisiko muss am Anfang und regelmässig während der Behandlung depressiver Patienten beurteilt werden. Wichtigste Risikofaktoren sind frühere Suizidversuche, suizidales Verhalten in der Familienanamnese, Substanzmissbrauch und fehlende soziale Unterstützung. Bei akuter Suizidalität ist oft eine stationäre Therapie indiziert, wobei auch eine Einweisung gegen den Patientenwillen nötig sein kann. Patienten mit Risiko für Selbstintoxikation sollte jeweils nur der Vorrat eines Antidepressivums mit geringer Toxizität für eine Woche verschrieben werden (Tab. 3). In jedem Fall muss ein enges Monitoring des Patienten erfolgen, z.B. wöchentliche Visiten in den ersten Wochen einer Behandlung mit Antidepressiva.

## Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung

Um die Wirksamkeit der Behandlung beurteilen zu können, sollte das Ansprechen auf die Therapie (response) klinisch und allenfalls unter Nutzung von spezifischen Beurteilungsskalen, z.B. des «Beck Depression Inventory» (BDI), evaluiert werden [6]. Bei unzureichendem Ansprechen nach einer zwei- bis vierwöchigen antidepressiven Behandlung sollten Strategien zur Behandlungsoptimierung zum Einsatz kommen (Abb. 1).

## Diagnostische Beurteilung, therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) und Optimierung der antidepressiven Behandlung

Vor einem Wechsel der Behandlungsstrategie muss die Diagnose überprüft und allfällige pharmakokinetische Faktoren, die den Plasmaspiegel der Antidepressiva beeinflussen können, beachtet werden. Solche Faktoren sind u.a. der Metabolisierungstyp (rapid, ultra-rapid metaboliser) oder enzyminduzierende Begleitmedikation oder Nahrungsbestandteile. Das TDM dient der Ermittlung der Plasmakonzentration eines Medikaments. Weiter kann mittels TDM die Compliance der Medikamenteneinnahme überprüft werden. Es muss darauf geachtet

werden, dass Patienten nicht fälschlicherweise der Non-Compliance beschuldigt werden, da die Plasmakonzentration der Antidepressiva zwischen einzelnen Patienten erheblich variiert. Eine Optimierung der Behandlung kann oft allein schon durch eine Dosiserhöhung des Antidepressivums erreicht werden (Abb. 3 [4]).

## Behandlungsoptionen bei Teil- und Non-Response

Unabhängig von der anfänglichen Wahl des Antidepressivums zeigt sich bei mindestens 30% der Depressionen eine ungenügende Therapieantwort auf die Behandlung [7]. Es werden verschiedene Behandlungsstrategien für Depressionen mit unzureichendem Ansprechen vorgeschlagen (Abb. 3). Die wichtigsten sind:

1. Wechsel zu einem Antidepressivum einer anderen pharmakologischen Klasse (z.B. von einem SSRI zu einem dual wirkenden Antidepressivum) oder Wechsel zu einem Antidepressivum innerhalb der gleichen Klasse;
2. Kombination zweier Antidepressiva verschiedener Klassen (z.B. Kombination eines SSRI mit einem NaSSA);
3. Augmentation eines Antidepressivums mit einem anderen Wirkstoff (z.B. Lithium oder atypische Antipsychotika), um die antidepressive Wirkung zu erhöhen;
4. Eine individuell angemessene Psychoedukation sowie psychotherapeutische Führung bzw. spezifische Psychotherapie gehört zu den Grundelementen jeder Behandlung und ist ebenfalls zu überprüfen und ggf. zu adaptieren (siehe unten).

Gegenwärtig gibt es keine einheitliche Meinung zur Strategie bei Non-Response, da noch keine randomisierten doppelblinden, klinischen Studien vorliegen, die die Fragestellung ausreichend beantworten. Hingegen liegen zur Augmentation mit Lithium bereits plazebokontrollierte klinische Studien mit guten Ergebnissen vor.

## Strategie 1: Wechsel zu einem Antidepressivum einer anderen Klasse

Es kann sowohl der Wechsel von einem SSRI zu einem dual wirkenden Antidepressivum als auch zu einem noradrenergen/dopaminergen Wirkstoff erfolgreich sein.

Beim Wechsel von oder zu einem irreversiblen MAO-Hemmer soll eine zweiwöchige Auswaschperiode zwischen den Medikamenten (beim Wechsel von Fluoxetin sogar eine fünfjährige Auswaschperiode) eingehalten werden (Level B). Patienten, die auf einen ersten SSRI nicht ansprechen, haben eine 40–70%ige Chance, auf einen anderen anzusprechen (Level C).

## Strategie 2: Kombination zweier Antidepressiva unterschiedlicher Klassen

Es gibt nur wenig kontrollierte Daten zugunsten des Nutzens dieser Strategie (Level C). Die Kombination von Antidepressiva mit einem irreversiblen MAO-Hemmer oder mit L-Tryptophan muss aufgrund potentiell schwerwiegender Komplikationen vermieden werden (Serotonin-Syndrom).

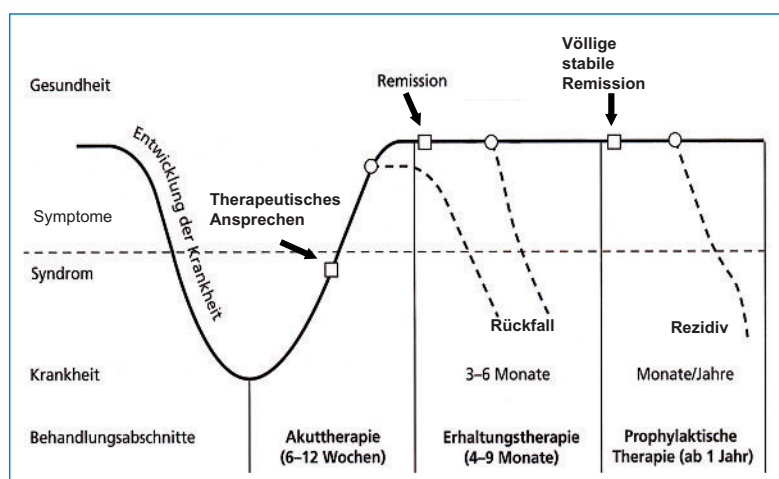


Abbildung 2

Modell des typischen Verlaufes einer depressiven Störung und deren Behandlung nach Kupfer [14].

Tabelle 3. Nebenwirkungsprofile der Antidepressiva<sup>a</sup>.

Generischer Name (in alphabet. Reihenfolge)	Handelsname CH	Anticholinerg <sup>b</sup> (in alphabet. Reihenfolge)	Übelkeit/ gastrointestinal	Sedierung	Schlaflosigkeit/ Erregung	Sexuelle Dysfunktion	Orthostatische Hypotonie	Gewichtszunahme	Spezifische unerwünschte Nebenwirkungen	Letalität bei Überdosierung
Agomelatine	Valdoxan®	-	+	-	-	-	-	-	-	Gering
Amineptin	n.z.	-	+	-	++	+	+	+	Gefahr des Missbrauchs (Amphetamin-ähnliche Wirkung)	Gering
Amisulpridin	Saroten®, Tryptizol®	+++	-	+++	-	+	+++	+++	EKG-Veränderungen; kann die Krampfschwelle herabsetzen	Hoch
Amoxapin	n.z.	+++	-	+	++	+	+	+	Hyperprolaktinämie	Hoch
Bupropion	Wellbutrin XR®	+	-	-	+	-	-	-	Kann die Krampfschwelle herabsetzen	Gering
Citalopram	Seropram®	-	++	-	++	++	-	-	-	Gering
Clomipramin	Anafranil®	+++	+	+	+	++	++	++	EKG-Veränderungen; kann die Krampfschwelle herabsetzen	Mittel
Desipramin	n.z.	+	-	-	++	+	+	+	EKG-Veränderungen; kann die Krampfschwelle herabsetzen	Hoch
Dibenzepin	Noveril TR®	+	-	+	-	+	+	+	EKG-Veränderungen; kann die Krampfschwelle herabsetzen	Mittel
Dosulepin	n.z.	++	-	++	-	+	+	++	EKG-Veränderungen; kann die Krampfschwelle herabsetzen	Hoch
Doxepin	Sinquan®	+++	-	+++	-	++	+++	++	EKG-Veränderungen; kann die Krampfschwelle herabsetzen	Hoch
Duloxetine	Cymbalta®	-	++	-	++	+	-	-	-	Gering
Escitalopram	Cipralext®	-	++	-	++	++	-	-	-	Gering
Fluoxetin	Fluoxetine®	++	++	-	++	++	-	-	-	Gering
Fluvoxamin	Floxyfral®	+	+++	-	+	+	-	-	-	Gering
Imipramin	Tofranil®	++	-	+	++	+	++	++	EKG-Veränderungen; kann die Krampfschwelle herabsetzen	Hoch
Isocarboxazid	n.z.	+	+	-	++	+	++	+	Hypertensive Krise <sup>e</sup> ; Gefahr eines Serotonin-Syndroms <sup>f</sup>	Hoch
Lofepramin	n.z.	+	-	+	++	+	+	+	EKG-Veränderungen; kann die Krampfschwelle herabsetzen	Gering
Maprotilin	Ludiomil®	++	-	++	-	+	++	++	Erhöhtes Anfallrisiko	Hoch
Mianserin	Tolvon®	+	-	++	-	-	+	+	Blutdyskrasie (selten)	Gering
Milnacipran	n.z.	-	++	-	++	++	-	-	-	Gering
Mirtazapin	Remeron®	-	-	++	-	-	+	++	-	Gering
Moclobemid	Aurorix®	+	+	-	+	-	-	-	-	Gering
Nortriptylin	Nortrilin®	+	-	+	+	+	+	+	EKG-Veränderungen; kann die Krampfschwelle herabsetzen	Hoch
Paroxetin	Deroxat®	+	++	-	++	++	-	+	Inhibitorische Wirkungen auf CYP2D6 <sup>g</sup>	Gering
Phenelzin	n.z.	+	+	+	++	++	++	+	Hypertensive Krise <sup>e</sup> ; Gefahr eines Serotonin-Syndroms <sup>f</sup>	Hoch
Protriptylin	n.z.	+++	+	+	++	+	++	+	EKG-Veränderungen; kann die Krampfschwelle herabsetzen	Hoch
Reboxetin	Edronax®	-	+	-	++	+	++	-	-	Gering
Sertraline	Zoloft®	-	++	-	++	++	++	-	-	Gering
Setipitin	n.z.	+	-	++	-	+	+	+	-	Mittel
Tianeptin	n.z.	+	+	-	+	-	-	-	EKG-Veränderungen; kann die Krampfschwelle herabsetzen	Gering
Tranlylcypromin	n.z.	-	+	-	++	+	++	-	Hypertensive Krise <sup>e</sup> ; Gefahr eines Serotonin-Syndroms <sup>f</sup>	Hoch
Trazodon	Trittico®	-	+	-	-	++	+	+	Priapismus (selten)	Gering
Trimipramin	Surmontil®	++	++	+++	-	+	++	++	EKG-Veränderungen; kann die Krampfschwelle herabsetzen	Hoch
Venlafaxin	Eflexor®	-	++	-	++	++	-	-	Hypertonie	Gering
Viloxazin	n.z.	-	+	-	++	-	-	-	-	Gering

Kategorien der Stärke der Nebenwirkungen: +++ hoch/stark, ++ mittel, + gering/schwach, - sehr gering/keine. n.z. = in der Schweiz nicht zugelassen.

<sup>a</sup> Die Nebenwirkungsprofile der Antidepressiva sind nicht vollständig und nur für einen ersten Vergleich geeignet. Details zu den verwendeten Medikamenten, wichtige Warnhinweise und Wechselwirkungen sollten in einem Lehrbuch oder in Reviews, in der Originalliteratur, im Beipackzettel oder in der Roten Liste (D) oder im Arzneimittelkompendium der Schweiz nachgelesen werden.

<sup>b</sup> Diese beziehen sich auf Symptome, die gewöhnlich durch muskarinerge Rezeptorblockade ausgelöst werden, einschliesslich Mundtrockenheit, Schwitzen, verschwommenes Sehen, Obstipation und Urinretention.

<sup>c</sup> Reizleitungsstörungen.

<sup>d</sup> Es werden nur die inhibitorischen Wirkungen auf die hepatischen CYP450-Enzyme gezeigt, die klinisch relevant sind.

<sup>e</sup> Erhöhtes Risiko in Kombination mit Nahrungsmitteln, die einen erhöhten Tyramingehalt haben, und mit Sympathomimetika.

<sup>f</sup> In Kombination mit serotoninen Medikamenten.

### Strategie 3: Augmentation eines Antidepressivums

Unter Augmentationstherapie versteht man das Zufügen eines zweiten Wirkstoffs, mit dem Ziel, die Wirkung des ersten Wirkstoffs zu verstärken und damit die Behandlung zu optimieren. Die Augmentation mit Lithium ist die wichtigste und am besten dokumentierte Strategie und damit erste Wahl (Level A), [8]. Eine neuere Intervention ist die Augmentation mit atypischen Antipsychotika [9]. Eine doppelblinde, kontrollierte Studie über 8 Wochen zeigte einen signifikanten Vorteil einer Kombination von Olanzapin und Fluoxetin gegenüber Olanzapin oder Fluoxetin allein. In den USA hat Aripiprazol bereits die Zulassung als Substanz für die Augmentationstherapie bei unzureichendem Ansprechen auf ein Antidepressivum bei unipolaren Depressionen erhalten. Die Wirksamkeit der Schilddrüsenhormone Trijodthyronin- $T_3$  (Level B) sowie Tetrajodthyronin- $T_4$  (Level D) zur Augmentation bei TZA konnte für  $T_3$  in einigen prospektiven Studien und für  $T_4$  in offenen Studien gezeigt werden. Wegen möglicher Nebenwirkungen sollten sie mit Vorsicht durch einen erfahrenen Psychiater oder in Zusammenarbeit mit einem Internisten oder Allgemeinpraktiker verabreicht werden.

### Pflanzliche Wirkstoffe

Evidenz für antidepressive Wirksamkeit aus kontrollierten Studien besteht für Extrakte der Pflanze *Hypericum perforatum* (Johanniskraut) für die Kurzzeitbehandlung von leichten bis mittelschweren depressiven Störungen gegenüber Placebo (Level A) [10]. Potentielle Wechselwirkungen mit einigen anderen Arzneimitteln sind zu beachten. In der Schweiz ist nur das Präparat Deprivita® für die Diagnose «leichte bis mittelschwere Depression» zugelassen. Die anderen standardisierten Johanniskrautpräparate sind für unspezifische Verstimmungszustände (keine ICD- oder DSM-Diagnosen) zugelassen.

### Elektrokrampftherapie (EKT)

Die EKT ist bei schwerer depressiver Episode mit psychotischen Symptomen, echter behandlungsresistenter depressiver Episode oder besonderen Situationen, z.B. schwere Suizidalität oder Schwangerschaft, welche eine rasche Besserung der Depression verlangen, indiziert. Im Allgemeinen wird jedoch eine Erhaltungstherapie in Form einer Psychopharmakotherapie oder EKT benötigt. Wenige Zentren in der Schweiz bieten die EKT als ambulante Therapieoption an.

### Lichttherapie

Die saisonale depressive Störung (seasonal affective disorder [SAD]) stellt einen speziellen Subtyp der rezidivierenden depressiven Störung dar, die in einem saisonalen Muster auftritt. Die Winterdepression ist die häufigste Form einer SAD. Die Behandlung der ersten Wahl bei SAD ist die Lichttherapie (Phototherapie) (Level A). Falls eine Therapielampe nicht zur Verfügung steht, kann eine Behandlung mit natürlichem Licht in Form eines täglichen einstündigen Morgenspaziergangs durchgeführt werden. Patienten mit Risikofaktoren sollten vor der Behandlung einen Ophthalmologen aufsuchen. SSRI scheinen eine ähnlich gute Wirksamkeit wie die Lichttherapie zu haben.

### Zusätzliche Therapie

Für die zusätzliche Behandlung depressiver Episoden wurden pharmakologische wie auch nicht-pharmakologische Zusatzbehandlungen untersucht. Dazu gehören Antipsychotika, Tranquilizer/Anxiolytika, Schlafentzug und körperliches Training.

### Antipsychotika

Die depressive Episode kann mit Wahn und/oder Halluzinationen assoziiert sein. Patienten mit psychotischen Symptomen im Rahmen einer depressiven Störung zeigen deutlich höhere Ansprechraten bei Kombination eines Antidepressivums mit einem Antipsychotikum als unter einer Monotherapie der einzelnen Substanzen (Level A). Die neueren atypischen Antipsychotika sollten aufgrund ihres geringeren Risikos für extrapyramidal-motorische Symptome den klassischen Antipsychotika vorgezogen werden.

### Tranquilizer/Anxiolytika

Der Nutzen einer Therapie mit Anxiolytika muss sorgfältig gegen das mögliche, jedoch in der Praxis geringe Risiko einer Abhängigkeit und einer erhöhten Neigung zu Stürzen und Unfällen abgewogen werden. Die Kombination von Antidepressiva und Anxiolytika ist besonders bei Angst, Erregung und Schlaflosigkeit erfolgreich. Die Dauer der Benzodiazepingabe bei depressiven Patienten sollte vier Wochen nicht überschreiten, die Indikation der Benzodiazepin-Komedikation muss ständig überprüft werden.

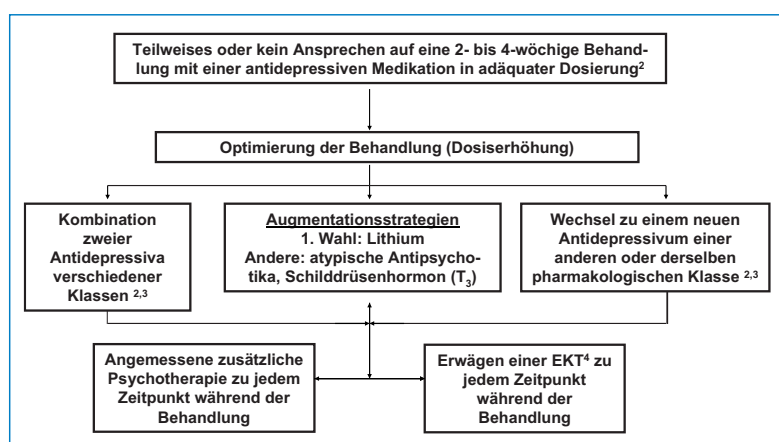


Abbildung 3

Therapeutische Möglichkeiten bei teilweisem oder fehlendem Ansprechen auf die Behandlung mit einem Antidepressivum bei depressiver Episode (adaptiert nach[12]).

1 Teilweises Ansprechen (partial response): 26–49% Abnahme der Schwere der depressiven Grundsymptomatik; kein Ansprechen: ≤25% Abnahme der Schwere der depressiven Grundsymptomatik.

2 Siehe Tabelle 2.

3 Vorsicht bei der Kombination mit irreversiblen MAO-Hemmern (siehe Text).

4 Für Indikationen siehe Text.

### Schlafentzug

Partieller oder vollständiger Schlafentzug zeigt bei rund 60% der Patienten eine antidepressive Wirkung noch am gleichen Tag (Level A). Jedoch erleiden die meisten Patienten einen Rückfall nach nur einer Nacht normalen Schlafs. Die antidepressive Wirkung kann durch wiederholten Schlafentzug (Level B) oder durch eine Kombination aus Schlafentzug, Lichttherapie und/oder antidepressiver Pharmakotherapie stabilisiert werden.

### Körperliches Training

Studien mit gesunden jungen Menschen haben gezeigt, dass körperliche Aktivität eine positive Wirkung auf die Stimmung haben kann [13]. Cochrane-Analysen zeigen, dass Sport als Augmentationstherapie wirksam sein, aber eine antidepressive Behandlung nicht ersetzen kann [13].

### Weitere Behandlungsmöglichkeiten

Bei der repetitiven Transkraniellen Magnet-Stimulation (rTMS) werden kortikale Neurone durch magnetische Induktion nicht-invasiv stimuliert. Die akute Wirksamkeit der rTMS bei nicht-psychotischer unipolarer Depression ist belegt (Level A). rTMS kann allein oder mit antidepressiver Begleitmedikation angewendet werden. Bei der Vielzahl der möglichen Stimulationsparameter (z.B. Frequenz, Stimulationsstärke, Lokalisation, Dauer) wird jedoch empfohlen, dass die Therapie nur von einem mit rTMS-erfahrenen Psychiater durchgeführt wird [12].

Die Vagusnerv-Stimulation (VNS) ist eine Technologie zur indirekten Gehirnstimulation über den linken Vagusnerv. Die Studienlage zur Wirksamkeit ist jedoch sehr heterogen.

### Psychotherapie

Die Kombination von Antidepressivum mit Psychotherapie ist wirksamer als die alleinige Pharmakotherapie [11]. Psychotherapie sollte bei leichter bis mittelgradiger depressiver Episode erwogen werden. Darüber hinaus wird sie in Kombination mit Antidepressiva bei mittelschwerer bis schwerer Depression oder bei Teilresponse auf eine antidepressive Medikation empfohlen. Für die kurzen strukturierten Psychotherapien konnte gezeigt werden, dass sie in der Akutphase der Behandlung einer depressiven Episode wirksam sind und einem Rückfall während der Erhaltungsphase vorbeugen können. Die beste Evidenz besteht derzeit für die kognitive Verhaltenstherapie (KVT), die interpersonelle Therapie und das kognitive Verhaltensanalysesystem (Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy [CBASP]). Die Schweizerische Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie anerkennt folgende wissenschaftlich begründeten Psychotherapiemethoden: Psychoanalytisch orientierte Therapie, kognitive und Verhaltenstherapie, systemische Therapie (vgl. Weiterbildungsprogramm Kap. 3.1.2.3.). Alle drei Methoden tragen zur Behandlung von Depressionen in verschiedenartiger Weise bei. Zusätzliche Behandlungsempfehlungen zum Bereich der Psychotherapie sind in Entwicklung und werden in Zusammenarbeit mit der SGPP veröffentlicht.

### Behandlung in speziellen Situationen

In speziellen Situationen muss die Therapie einer depressiven Episode angepasst werden. Zu diesen Situationen zählen Depressionen, die komorbid mit anderen psychiatrischen Erkrankungen auftreten (z.B. Angststörungen, Substanzmissbrauch), Depressionen bei älteren Menschen, somatische Erkrankungen als Ursache oder bei schwangeren oder stillenden Frauen. In diesen Fällen wird empfohlen, einen Psychiater oder Spezialisten auf dem Gebiet hinzuzuziehen.

### Depressionen und Komorbidität mit anderen psychiatrischen Erkrankungen

#### Komorbid Angestörungen

Bis zu 30% der unipolar depressiven Patienten leiden zusätzlich unter Angststörungen. SSRI und dual wirksame Antidepressiva, aber auch TZA und MAO-Hemmer, können ebenso wie KVT wirksam zur Behandlung eingesetzt werden. Anxiolytika sollten nur über einen begrenzten Zeitraum zum Einsatz kommen, falls schwere Angstzustände vorliegen.

#### Komorbider Substanzmissbrauch und Abhängigkeit

Substanzmissbrauch tritt bei Depression mit einer hohen Prävalenz auf. Es ist dabei besonders wichtig, beide Störungen adäquat zu behandeln. Eine auf den Patienten zugeschnittene Psychotherapie hat sich als wirksam erwiesen.

### Depressionsbehandlung bei älteren Patienten

Altersbedingte physiologische Veränderungen führen im Alter zu Veränderungen in der Metabolisierung und Pharmakokinetik der Medikamente. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der SSRI bei älteren Patienten wurde in einer Reihe von klinischen Studien mit Sertralin, Paroxetin und Fluoxetin untersucht (Level A). Für die Rezidivprophylaxe gibt es Evidenz, dass Antidepressiva, insbesondere Citalopram, sowie Lithium, das zusätzlich zu einem Antidepressivum gegeben wird, wirksam sind (Level B). Da ältere Patienten häufiger zu orthostatischer Hypotonie neigen und vulnerabler für andere kardiovaskuläre und anticholinerge Nebenwirkungen sind, werden SSRI und andere neuere Antidepressiva den TZA vorgezogen (Level A).

### Therapieresistente Depression

Es gibt keine allgemein akzeptierte Definition der Therapieresistenz. Sie ist wahrscheinlich, wenn der Patient auf mindestens zwei Behandlungszyklen mit unterschiedlichen Antidepressivaklassen nicht anspricht. Bei Therapieresistenz wird die Überweisung an einen Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie empfohlen.

### Depressionsbehandlung während Schwangerschaft und Stillzeit

Depressive Störungen während der Schwangerschaft stellen eine grosse therapeutische Herausforderung dar. Im Gegensatz zu den Stimmungsstabilisatoren wie Lithium, Carbamazepin und Valproinsäure, die alle ein



Teratogenitätsrisiko aufweisen, scheinen Antidepressiva (TZA, SSRI) kaum ein erhöhtes Risiko für eine Organfehlentwicklung zu haben. TZA und SSRI zeigen kein erhöhtes Risiko für intrauterinen Fruchttod oder grössere Geburtsschäden. Die Entwicklung von Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft TZA oder Fluoxetin einnahmen, unterschied sich nicht von der von Kontrollen. Bei einigen Kindern, deren Mütter kurz vor dem Geburtstermin mit Antidepressiva behandelt wurden, traten vorübergehende Absetzphänomene auf. Für die neueren Antidepressiva liegen aktuell nur wenige Daten vor. Irreversible MAO-Hemmer sind während der Schwangerschaft aufgrund möglicher hypertensiver Krisen kontraindiziert. Die Anwendung von Antidepressiva während der Schwangerschaft sollte unter sorgfältiger Risikoabwägung der pränatalen Exposition gegenüber eines depressiven Rückfalls der Mutter durchgeführt werden. Als Behandlungsalternativen sollten Psychotherapie, Lichttherapie und EKT in Betracht gezogen werden. Nach der Geburt haben viele Frauen ein erhöhtes Risiko für affektive Störungen. Das vorübergehende, 7–10 Tage andauernde depressive Syndrom nach der Geburt, auch als «postpartum blues» bekannt, erfordert in der Regel keine medikamentöse Intervention. Als «postpartale Depression» wird eine depressive Episode bezeichnet, die innerhalb vier Wochen nach der Geburt auftritt.

Stillzeit: Studien haben Antidepressiva identifiziert, die während der Stillzeit angewandt werden können (Level C). Die bei stillenden Müttern am besten untersuchten Substanzen sind Paroxetin, Sertralin, Fluoxetin, Clomipramin und Nortriptylin. Kinder medizierter stillender Mütter sollten in Absprache mit dem Kinderarzt überwacht werden.

Empfehlungen zur Behandlung der Depression in der Schwangerschaft und während der Stillzeit werden gegenwärtig von der SGPP als Herausgeberin erarbeitet.

## Aktualisierung der Behandlungsempfehlungen

Diese Behandlungsempfehlungen werden in Abstimmung mit den WFSBP-Leitlinien sowie den Leitlinien S3 der DGPPN aktualisiert und auf der Website der SGAD ([www.sgad.ch](http://www.sgad.ch)), der SGBP ([www.ssbp.ch](http://www.ssbp.ch)) und der SGPP ([www.psychiatrie.ch](http://www.psychiatrie.ch)) publiziert.

---

### Korrespondenz:

Dr. med. Josef Hättenschwiler  
Zentrum für Angst- und Depressionsbehandlung Zürich ZADZ  
Dufourstrasse 161  
CH-8008 Zürich  
[jhaettenschwiler@zadz.ch](mailto:jhaettenschwiler@zadz.ch)

---

### Empfohlene Literatur

- Bauer M, Bschor T, Pfennig A, et al. Biologische Behandlung unipolarer depressiver Störungen in der allgemeinärztlichen Versorgung. Psychopharmakotherapie. 2008;15:239–64. Literaturverzeichnis: ppt-online.de.
- S3-Leitlinie / Nationale Versorgungsleitlinie «Unipolare Depression» der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) 2009. <http://www.versorgungsleitlinien.de>.
- Holsboer-Trachsler E, Holsboer F. Antidepressiva (Kap. 27). In: Handbuch der Psychopharmakotherapie. Holsboer F, Gründer G, Benkert O (Hrsg.). ISBN 978-540-20475-6. Heidelberg, Stuttgart, New York: Springer Verlag; 2008. p. 517–53.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch)

# Die somatische Behandlung der unipolaren depressiven Störungen, 1. Teil /

## Traitement somatique des troubles dépressifs unipolaires, 1ère partie

### Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Bauer M, Bschor T, Pfennig A, et al. Biologische Behandlung unipolarer depressiver Störungen in der allgemeinärztlichen Versorgung. *Psychopharmakotherapie*. 2008;15:239–64. Literaturverzeichnis: ppt-online.de.
- 2 S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie «Unipolare Depression» der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) 2009. <http://www.versorgungsleitlinien.de>
- 3 Holsboer-Trachsler E, Holsboer F. Antidepressiva (Kap. 27). In: *Handbuch der Psychopharmakotherapie*. Holsboer F, Gründer G, Benkert O (Hrsg.). ISBN 978–540–20475–6. Heidelberg, Stuttgart, New York: Springer Verlag; 2008. p. 517–53.
- 4 AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research). Evidence report on treatment of depression: newer pharmacotherapies. Washington, DC: San Antonio Evidence-Based Practice Center. 1999. No. 99–E014.
- 5 Peretti S, Judge R, Hindmarch I. Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;403(Suppl 2000):17–25.
- 6 Beck AT, Ward CH, Mendelson M. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561–71.
- 7 Tranter R, O'Donovan C, Chandarana P, Kennedy S. Prevalence and outcome of partial remission in depression. *J Psychiatry Neurosci*. 2002;27:241–7.
- 8 Bauer M, Crossley NA, Gerber S, Bschor T. The acute antidepressive effects of lithium: from monotherapy to augmentation. In: *Lithium in Neuropsychiatry – The Comprehensive Guide*. Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen (eds.). Abingdon: Informa Healthcare; 2006. p. 109–28.
- 9 Barbee JG, Conrad EJ, Jamhour NJ. The effectiveness of olanzapine, risperidone, quetiapine, and ziprasidone as augmentation agents in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:975–81.
- 10 Linde K, Mulrow CD, Berner M, Egger M. St John's wort for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2:CD000448.
- 11 Jindal RD, Thase ME. Integrating psychotherapy and pharmacotherapy to improve outcomes among patients with mood disorders. *Psychiatr Serv*. 2003;54:1484–90.
- 12 Schlaepfer T, George MS, Mayberg H on behalf of the WFSBP Task Force on Brain Stimulation. WFSBP Guidelines on Brain Stimulation Treatments in Psychiatry. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11:2–18.
- 13 Mead GE, Morley W, Campbell P, Greig CA, McMurdo M, Lawlor DA. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3:CD004366. DOI: 10.1002/14651858.CD004366.pub4.
- 14 Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psych*. 1991;52(Suppl):28–34.